



Volume 9 No.1 2020

p-ISSN: 2089-5313

e-ISSN: 2549-5062

<http://ejournal.poltektegal.ac.id/index.php/parapemikir>E-mail: parapemikir@poltektegal.ac.id

Sifat Fisik dan Uji Iritasi Akut Dermal Soothing Gel Kombinasi Lidah Buaya dan Buah Naga

Dyah Aryantini^{*1}, Ida Kristianingsih², Evi Kurniawati³,
Amalia Ralita Lanuru⁴

Institut Ilmu Kesehatan Bhakti Wiyata, Kota Kediri, Jawa Timur 64114

Prodi S1 Farmasi, Fakultas Farmasi Institut Ilmu Kesehatan Bhakti Wiyata Kediri, Indonesia

e-mail: *1dyah.aryantini@iik.ac.id

Article Info

Article history:

Submitted September 2019
revised form

November 2019

Accepted December 2019

Published online

January 2020

Abstrak

Soothing gel merupakan kosmetika yang banyak digemari oleh masyarakat yang berfungsi untuk mengatasi kulit kering. Sediaan ini mengandung bahan aktif dengan konsentrasi tinggi dalam formula gel yang dianggap mampu melembabkan kulit. Bahan aktif terdiri dari lidah buaya (Aloe vera L.) dan buah naga (Hylocereus polyrhizus (Weber) Britton&Rose) dengan konsentrasi total Formula I 85% dan Formula II 95%. Penelitian ini bertujuan menguji sifat fisik sediaan soothing gel dan iritasi akut dermal kelinci (Lepus Sp.). Metode penelitian ini meliputi pengujian sifat fisik gel yaitu, organoleptik, homogenitas, pH, daya sebar, daya lekat, viskositas. dan uji iritasi akut dermal. Analisa data statistik dengan SPSS 24.0. Hasil skrining bahan aktif lidah buaya positif mengandung alkaloid, fenolik, flavonoid dan saponin. Sedangkan sari buah naga positif mengandung alkaloid, fenolik, antosian, flavonoid dan terpenoid. Sediaan memiliki bau khas buah naga, langu, warna magenta tua khas warna buah naga. Kedua formula homogen dengan pH pada formula I dan II (5,3 dan 5.9), daya sebar 5,7cm dan 5,8cm, daya lekat 3,8 detik dan 2detik, viskositas 281 cP dan 142 cP. Sedangkan pada uji iritasi akut dermal diperoleh rerata nilai 0,3. Dapat disimpulkan bahwa daya lekat dan viskositas sediaan tidak memenuhi syarat dan uji iritasi akut dermal masuk dalam kategori iritasi sangat ringan.

Kata kunci— uji sifat fisik, soothing gel, lidah buaya, buah naga, iritasi akut dermal

Abstract

Soothing gel is a favored cosmetic that working to treat dry skin. Soothing gel contains high concentration of active ingredients in gel formula that is considered capable of moisturizing the skin. The active ingredients consist of combination aloe vera and dragon fruit with total concentration is 85% and 95%. The aim of this study was to evaluate physical properties of soothing gel and acute dermal irritation of Rabbit's skin (Lepus Sp.). The method was testing organoleptic, homogeneity, pH, spreadability, adhesion and viscosity and acute dermal irritation test by applied sample on Rabbit skin. The result showed aloe vera contains of alkaloids, phenolics, flavonoids, and saponins. While dragon fruit contains of anthocyan, alkaloids, phenolics, flavonoids and terpenes. Among the formulas were found homogeneous with distinctive smell and dark magenta colour. pH levels were 5.3 and 5.9, spreadability 5.7cm and 5.8 cm, adhesion 3.8 and 2 second, viscosity 282 and 142 cP. The acute dermal irritation test

obtained of 0.3. In conclusion, although this study found that homogeneity, pH and spreadability in accordance requirements of gel, adhesion and viscosity test were not match. Acute dermal irritation test was classified as very mild irritation.

Keyword – *physicaly properties test, soothing gel, aloe vera, fruitb dragon, dermal acute irritation*

©2020PoliteknikHarapanBersamaTegal

Alamat korespondensi:
Prodi DIII Farmasi Politeknik Harapan Bersama Tegal
Gedung A Lt.3. Kampus 1
Jl. Mataram No.09 Kota Tegal, Kodepos 52122
Telp. (0283) 352000
E-mail: parapemikir_poltek@yahoo.com

p-ISSN: 2089-5313
e-ISSN: 2549-5062

I. PENDAHULUAN

Saat ini penggunaan kosmetik tidak pernah lepas dari kehidupan masyarakat, produk kosmetik yang beredar di Indonesia mempunyai beragam bentuk dan kegunaan. Pesatnya perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi menyebabkan pengembangan formulasi pada kosmetik yang menggunakan bahan alam sebagai bahan dasar pembuatan produk kosmetik meningkat karena dianggap lebih aman sehingga dapat menarik perhatian konsumen^[1].

Masalah kekeringan pada kulit seringkali menjadi penyebab beberapa permasalahan dalam kesehatan kulit. Gejala seperti kemerahan, retak, kasar, rasa gatal dan tidak nyaman kerap kali terabaikan. Kulit merupakan bagian paling dangkal dan terus menerus terpapar oleh adanya perubahan lingkungan. Sumber paparan tersebut diantaranya bersumber pada sinar UV. Efek merugikan dari senyawa radikal bebas berupa paparan sinar UV dapat diatasi dengan perawatan kulit menggunakan pelembab yang mengandung antioksidan dan bersifat menenangkan kulit yang mengalami kekeringan dalam waktu Panjang^{[1][2]}.

Pengguna kosmetik mulai berpindah pada kosmetik yang berasal dari bahan alam dan yang sangat populer adalah gel Lidah Buaya. Tanaman Lidah Buaya maupun Buah naga telah teruji memiliki khasiat farmakologi diantaranya adalah sebagai agen antibakteri, antijamur, antivirus, antiinflamasi, penguat jantung, antialergi, antidiare, antidiabetes. Kandungan mukopolisakarida dalam lidah buaya terbukti mampu melembabkan kulit dan berperan sebagai antiaging dengan menstimulasi fibroblast untuk membentuk kolagen.^[2]

Penampilan buah naga dengan daging buah berwarna magenta yang spesifik mengandung kadar senyawa golongan polifenol tinggi yakni antosianin yang dikenal memiliki aktivitas antioksidan.^{[3][4]} Salah satu sediaan topikal yang digunakan untuk perawatan kulit kering dan berkhasiat melembabkan yaitu sediaan soothing gel yang berbahan dasar lidah buaya (*Aloe vera L.*) konsentrasi tinggi.

Dari penelitian terkait^{[1][5]} dan pasar yang mengemari sediaan soothing gel maka diperlukan pembuatan formulasi soothing gel lidah buaya kombinasi dengan buah yang berasal dari Indonesia. Ghodke (2017)^[6] memaparkan bahwa buah naga merupakan bahan aktif yang vital dalam menjaga kecantikan dengan penggunaan berkala. Diantaranya untuk melawan proses penuaan, mengobati jerawat, melembabkan kulit yang terpapar sinar matahari, bahkan untuk mencerahkan wajah. Kandungan vitamin B3 pada buah naga memiliki khasiat untuk melembabkan dan melembutkan kulit akibat paparan sinar UV. Penelitian ini terfokus pada pembuatan soothing

gel dengan 2 formula menggunakan kombinasi gel lidah buaya dan buah naga sebagai bahan aktif.

Menurut Peraturan Kepala BPOM nomor 7 tahun 2014 Tentang Uji Toksisitas Nonklinis Secara In Vivo, sediaan kosmetik harus memenuhi serangkaian uji untuk mengetahui sifat fisik serta keamanannya pada pengguna.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental yang bertujuan mendapatkan data sifat fisik sediaan soothing gel dan uji iritasi akut pada kulit kelinci lokal untuk menilai kemungkinan terjadinya reaksi pada kulit yang disebabkan oleh obat-obatan atau kosmetika.^[4] Parameter penting yang perlu diperhatikan dalam pemilihan suatu sediaan kosmetik adalah keamanan terhadap kemungkinan timbulnya iritasi pada kulit dan sifat fisik sediaan karena dapat berpengaruh pada efek farmakologi sediaan tersebut^[7].

II. METODOLOGI PENELITIAN

Desain penelitian ini adalah eksperimental yang dilakukan pada tiga laboratorium yaitu Laboratorium Biologi Farmasi, Laboratorium Semisolid dan Laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi Institut Ilmu Kesehatan Bhakti Wiyata Kediri. Soothing gel dalam penelitian ini menggunakan bahan aktif konsentrasi tinggi kombinasi antara daging lidah buaya yang dihaluskan terpisah dengan buah naga. Zat aktif diformulasikan dalam formula dengan eksipien yang sesuai. Sifat fisik sediaan soothing gel diperoleh melalui pengujian organoleptik, homogenitas, pH, daya sebar, daya lekat, dan viskositas. Sedangkan uji iritasi pada hewan uji kulit kelinci lokal (*Lepus Sp.*) sesuai dengan pengujian iritasi kulit Primary Irritation Index (PII).^[8]

Data penelitian kuantitatif diolah dan dianalisis secara statistik non parametrik Mann Whitney dengan software SPSS versi 24, sedangkan data kualitatif disajikan secara deskriptif dalam tabel.

Penelitian ini telah memenuhi kaidah etik dengan Surat Keterangan Komisi Etik Penelitian Institut Ilmu Kesehatan Bhakti Wiyata tentang Kelayakan Etika Penelitian dengan nomor 122/PP2M-KE/II/2019.

A. Alat dan bahan

Alat yang digunakan adalah neraca analitik, perangkat alat uji daya sebar, perangkat alat uji daya lekat, pH meter, alat-alat gelas Kawai (kaca arloji, gelas ukur, beaker glass), Viskosimeter Brookfield dan hewan uji kelinci lokal (*Lepus Sp.*) berusia 3 bulan dengan berat 2 kilogram.

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah sari buah naga (*Hylocereus polyrhizus* (Weber) Britton&Rose) telah dideterminasi di UPT

Materia Medica Batu Malang, daging lidah buaya (*Aloe vera* L.) yang telah dideterminasi di UPT Materia Medica Batu Malang, basis gel dan eksipien yang sesuai dengan grade farmasetik, Aquadest (bratachem), Veet Hair Removal.

B. Prosedur kerja

B.1. Skrining Kandungan Kimia Lidah Buaya dan Buah Naga

Skrining fitokimia merupakan tahap pendahuluan dalam suatu penelitian fitokimia yang bertujuan untuk memberikan gambaran tentang golongan senyawa yang terkandung dalam tanaman yang sedang diteliti.⁹ Adapun uji skrining fitokimia yang dilakukan terhadap sampel uji sari buah lidah buaya dan sari buah naga meliputi pemeriksaan Alkaloid, Flavonoid, Terpenoid, Saponin, Tanin, Fenolik dan Antosianin.

B.2. Formulasi Soothing Gel Kombinasi Lidah Buaya dan Buah Naga

Pembuatan soothing gel dengan cara memisahkan lidah buaya dari bagian kulitnya kemudian menghaluskannya, demikian juga terhadap buah naga. Formula^{1,5} sediaan ditampilkan dalam tabel 1. Pembuatan basis gel dengan cara mengembangkan gelling agent karbomer dan HPMC, kemudian ditambahkan eksipien lainnya yang sesuai serta aquadest sedikit demi sedikit hingga terbentuk konsistensi basis gel. Kombinasi bahan aktif lidah buaya dan sari buah naga ditambahkan sesuai dengan konsentrasinya masing-masing sedikit demi sedikit hingga tercampur homogen terhadap basis yang sudah terbentuk.

Tabel 1. Formulasi Soothing Gel Zat Aktif Kombinasi Lidah Buaya dan Buah Naga Konsentrasi 85% dan 95%

Bahan	I (gram)	II (gram)	Fungsi
Lidah Buaya	42,5	47,5	Zat Aktif
Sari Buah Naga	42,5	47,5	Zat Aktif
Karbopol	0,5	0,5	<i>Gelling agent</i>
HPMC	0,25	0,25	<i>Gelling agent</i>
Eksipien	qs	qs	
Aquadest	Ad 100	ad 100	
Total (g)	100	100	
Total (%)	100 %	100%	

B.3. Evaluasi Sifat Fisik Soothing Gel Kombinasi Lidah Buaya dan Buah Naga

Evaluasi sifat fisik dari sediaan soothing gel meliputi uji organoleptik secara visual dengan panca indera, uji pH Menggunakan pH meter, uji

daya sebar, uji daya lekat, uji viskositas menggunakan viscometer Brookfield dan uji homogenitas.^{[10][11]}

B.4. Uji Iritasi Kulit

Dalam penelitian ini rancangan acak lengkap digunakan dalam uji iritasi. Pada penelitian ini terdapat 4 kelompok perlakuan yang dilakukan pada 3 ekor kelinci. Kelompok perlakuan meliputi kontrol basis, sampel 85% dan 95%. Kelinci yang telah diaklimatisasi masing-masing dicukur rambutnya pada bagian punggung dengan luas 3x3 cm sisi kanan dan kiri. Setelah 24 jam, sampel soothing gel dioleskan pada bagian yang telah dicukur, tutup dengan kasa dan plester, didiamkan selama 24 jam kemudian dibuka dan dibilas dengan air. Pengamatan dilakukan setelah 40 menit dengan mengamati terjadinya eritema dan edema. Permukaan kulit diamati untuk setiap perubahan yang terlihat eritema (kemerahan) dan edema (bengkak) mulai jam ke-1, 24, 48, dan 72 jam dari pemberian sediaan.^{[5][10]} Data yang diperoleh dianalisa untuk memperoleh indeks iritasi primer kulit (*primary irritation index/PII*) dengan rumus sebagai berikut :

$$PII = \frac{\text{Jumlah semua eritema dan edema}}{\text{Jumlah kelompok} \times \text{jumlah pengamatan}}$$

Nilai PII digunakan untuk menentukan tingkat iritasi yang tersaji pada tabel 2. Kategori nilai kulit setelah pengamatan dilihat berdasarkan tabel 3.

Tabel 2. Kategori Respon dan Tingkat iritasi

Nilai Rata-rata	Kategori respon
0,0 - 0,4	Sangat ringan (<i>negligible</i>)
0,5 - 1,9	Iritan ringan (<i>slight</i>)
2,0 - 4,9	Iritan sedang (<i>moderate</i>)
5,0 - 8,0	Iritan kuat (<i>severe</i>)

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Skrining Kandungan Kimia Lidah Buaya dan Buah Naga

Hasil uji kandungan fitokimia pada sari lidah buaya dan buah naga ditampilkan dalam tabel 4. Gel yang terkandung dalam lidah buaya secara visual memang menunjukkan butiran-butiran buih konstan yang merujuk pada keberadaan senyawa saponin yang sudah dikenal merupakan kandungan kimia dalam lidah buaya yang memiliki aktivitas farmakologi diantaranya sebagai antibakteri.^[13] Identifikasi senyawa antosianin pada buah naga dilakukan sebagai konfirmasi warna merah pada

daging buah naga. Golongan senyawa antosianin

Tabel 3. Hasil skrining kandungan kimia

Metabolit Sekunder	Sampel Sari Buah	
	Lidah Buaya	Buah Naga
Alkaloid	(+)	(+)
Antosianin	(-)	(+)
Fenolik	(+)	(+)
Flavonoid	(+)	(+)
Tanin	(-)	(-)
Terpenoid	(+)	(+)
Saponin	(+)	(-)

B. Formulasi Soothing Gel Kombinasi Lidah Buaya dan Buah Naga

Formulasi soothing gel dengan kombinasi zat aktif sari lidah buaya dan buah naga mampu tersdispersi merata dan homogen dalam gelling agent kombinasi karbomer dan HPMC. Kombinasi karbomer dan HPMC memiliki keunggulan yakni mampu menghasilkan gel yang bening, mudah larut air dan toksisitas rendah.^[14]

C. Evaluasi Sifat Fisik Soothing Gel Kombinasi Lidah Buaya dan Buah Naga

Hasil evaluasi terhadap sifat fisik sediaan soothing gel disajikan dalam tabel 5. Pengujian organoleptik terhadap sampel 85% dan 95% disajikan dalam tabel yang menunjukkan bahwa

Tabel 4. Kategori Nilai Keadaan Kulit

Pembentukan Eritema	Nilai	Pembentukan Udem	Nilai
Tidak ada eritema	0	Tidak ada udema	0
Eritema yang sangat kecil (hampir tidak dapat dibedakan)	1	Udem sangat kecil (hampir tidak dapat dibedakan)	1
Eritema terlihat jelas	2	Udem kecil (batas area terlihat jelas)	2
Eritema sedang sampai parah	3	Udem tingkat menengah (bertambah sekita 1 mm)	3
Eritema parah (merah daging)	4	Udem parah (luas bertambah lebih dari 1mm)	4

Tabel 5. Hasil evaluasi sifat fisik sediaan soothing gel

Evaluasi Sifat Fisik	85%	95%
Organoleptik	Bau khas buah naga, langu, warna magenta tua khas warna buah naga merah	Bau khas buah naga, langu, warna magenta tua khas warna buah naga merah
Ph	5,3±0,17	5,9±0,35
Daya Sebar	5,7±0,28 cm	5,8±0,10 cm
Daya Lekat	3,8±0,6 detik	2,0±0,49 detik
Viskositas	281±0,99 cp	142±0,30 cp
Homogenitas	Homogen	Homogen

Pengujian pH pada penelitian ini menunjukkan bahwa derajat keasaman sediaan masuk dalam rentang pH untuk sediaan topikal. Idealnya sediaan topikal mempunyai nilai pH yang sama dengan pH kulit yaitu 4,5-6,5. Nilai pH yang terlalu asam dapat menyebabkan iritasi pada kulit sedangkan pH yang terlalu basa dapat menyebabkan kulit kering dan bersisik.^[14]

Daya sebar sediaan menunjukkan kemampuan sediaan ketika diaplikasikan pada kulit. Dalam penelitian ini hasil pengujian daya sebar kedua formula berada dalam rentang yang dipersyaratkan

yakni 5-7 cm. hasil pengujian berturut-turut adalah 5,7cm dan 5,8 cm. Salah satu faktor yang menyebabkan obat terabsorpsi dengan cepat adalah adanya kontak antara obat dengan kulit yang luas yang tergantung dengan kemampuan penyebaran sediaan tersebut.^{[10][17]} .Daya sebar kedua formula tidak terdapat perbedaan yang bermakna. Kemampuan penyebaran yang baik akan memberikan kemudahan untuk mengaplikasikan pada kulit, selain itu efek yang ditimbulkan zat aktif juga optimal disebabkan karena penyebarannya yang merata.

Pada penelitian ini kemampuan sediaan melekat

pada kulit belum memenuhi syarat daya lekat sediaan topikal pada kedua formula yakni pada waktu 3,8 detik untuk formula 85% dan melekat dalam waktu 2 detik untuk formula 95%. Keduanya belum memenuhi syarat yaitu tidak kurang dari 4 detik.^[9] Hal ini disebabkan karena kadar air dari zat aktif yang cukup tinggi sehingga diperlukan optimasi formula untuk memperbaiki daya lekat sediaan diantaranya seperti dengan meningkatkan konsentrasi gelling agent dan meningkatkan viskositas sediaan.

Viskositas suatu sediaan mempengaruhi penyebaran dan pelepasan bahan aktif.^{[15][16]} Pengujian viskositas terhadap kedua formula menunjukkan bahwa keduanya masih jauh berada dibawah syarat kekentalan sediaan gel yakni 2000-4000 cp.^[18] Hal ini dimungkinkan karena konsentrasi air yang tinggi dari zat aktif lidah buaya dan buah naga sehingga menyebabkan kekentalan sediaan rendah sehingga akan berpengaruh terhadap kemampuan penyebaran sediaan hingga absorpsi obat dalam kulit.^[17]

Soothing gel dari kedua formula dengan konsentrasi 85% dan 95% yang terbentuk berwarna magenta tua khas warna buah naga dan tidak diperoleh butiran-butiran kasar, maka semua formula sediaan soothing gel dikatakan homogen. Efek terapi obat akan tercapai bila bahan obat/zat

aktif terdispersi merata dalam bahan dasarnya.^[17]

Secara keseluruhan dari analisa data melalui Mann Witney Test terhadap hasil uji sifat fisik sediaan soothing gel menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna dari kedua formula tersebut.

D. Uji Iritasi Kulit

Dalam hal keamanan terhadap efek toksik sediaan soothing gel maka uji iritasi primer terhadap kelinci local (*Lepus Sp.*) dilakukan melalui pengamatan kualitatif (adanya eritema dan udema) dan kuantitatif. Hasil uji iritasi berdasarkan keadaan kulit nilainya ditunjukkan dalam tabel 6. Berdasarkan perhitungan PII hasil uji menunjukkan bahwa nilainya adalah 0,3 yang artinya masuk dalam kategori respon iritasi sangat ringan berdasarkan tabel kategori respon (tabel 2). Berdasarkan hasil uji iritasi menunjukkan bahwa kedua formula soothing gel aman pada kulit hewan uji. Hal ini karena pH sediaan sesuai dengan rentang pH kulit, selain itu daya sebar dan homogenitas yang memenuhi syarat dianggap mampu mendispersikan zat aktif secara optimal sehingga memberikan kelembaban dan ketenangan pada kulit.^[15]

Tabel 6. Hasil Uji Iritasi Berdasarkan Keadaan Kulit

Kelompok	Skor pada waktu pengamatan :							
	1 jam		24 jam		48 jam		72 jam	
	Eritema	Udema	Eritema	Udema	Eritema	Udema	Eritema	Udema
Formula 85% (F1)	1	0	1	0	1	0	1	0
Formula 95% (F2)	1	0	1	0	1	0	1	0
Kontrol Basis	1	0	1	0	1	0	1	0
Rata-rata	1	0	1	0	1	0	1	0

IV. KESIMPULAN

Dapat disimpulkan bahwa sifat fisik soothing gel dari kedua formula (85% dan 95%) tidak memenuhi syarat pada parameter daya lekat dan viskositas. Pada uji sifat fisik sediaan yang meliputi organoleptik, pH, daya sebar serta homogenitas telah memenuhi syarat. Sifat fisik kedua formula tidak memiliki perbedaan yang

bermakna artinya bahwa kombinasi konsentrasi kadar zat aktif tidak berpengaruh terhadap sifat fisik keduanya. Sediaan soothing gel dinyatakan aman dan memberikan respon yang sangat ringan terhadap kulit hewan coba baik secara kualitatif maupun kuantitatif.

Kedua zat aktif (lidah buaya dan buah naga) positif mengandung metabolit sekunder yang bertanggung jawab pada efek terapi sehingga menjadi dasar untuk melakukan penelitian lebih lanjut tentang efektivitasnya dalam soothing gel. Perlu dilakukan optimasi formula untuk memperbaiki sifat fisik parameter daya lekat dan viskositas soothing gel. Serta perlunya uji iritasi akut dermal preklinik selama 14 hari untuk mengetahui pengaruh reversibilitas.

V. UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada Hibah Direktorat Riset dan Pengabdian Masyarakat (DRPM) Kementerian Riset dan Teknologi DIKTI Anggaran 2019 Skema Penelitian Dosen Pemula.

VI. REFERENSI

- [1] Suharsanti R, Ariyani LW. Efek Pelembab Kulit Sediaan Soothing Gel Kombinasi Daun Lidah Buaya dan Buah Anggur. *Jurnal Farmasi dan Sains Indonesia*. 2018;1(1).
- [2] Arunkumar S, Muthuselvam M. Analysis of Phytochemical Constituents and Antimicrobial Activities of Aloe vera L. Against Clinical Pathogens. 2009;5.
- [3] Nerdy N, Manurung K. Spectrophotometric Method For Antioxidant Activity Test And Total Phenolic Determination Of Red Dragon Fruit Leaves And White Dragon Fruit Leaves. *Rasayan J Chem*. 2018;11(3):1183-1192.
- [4] Pisoschi AM, Pop A, Cimpeanu C, Predoi G. Antioxidant Capacity Determination in Plants and Plant-Derived Products: A Review. *Oxid Med Cell Longev*. 2016.
- [5] Suharsanti R, Ariyani Lw. Karakteristik Fisik Dan Indeks Iritasi Pada Sediaan Shooting Gel Kombinasi Lidah Buaya Dan Buah Anggur. *Media Farm Indones*. 2018;13(1):1293-8.
- [6] Ghodke PA, Soni NN, Shah DB, Maheshwari DG. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*. 2017;2(6):98-100.
- [7] Annisa AN, Utaminigrum W, Genatrika E. Uji Sensitisasi Dermal Masker Gel Kombinasi Ekstrak Ampas Daun Teh dan Air Cucian Beras. *Jurnal Kefarmasian Indones*. 2019 May 17;57- 64.
- [8] Badan Pengawas Obat dan Makanan. Peraturan Kepala BPOM tentang Pedoman Uji Toksisitas Nonklinis Secara In Vivo. Indonesia; 2014.
- [9] Harborne JB. *Phytochemical Methods: A Guide to Modern Techniques of Plant Analysis*, 3e. New Delhi (India): Springer; 2008. 320 p.
- [10] Latifah F, Sugihartini N, Yuwono T. Evaluation Of Physical Properties And Irritation Index Of Lotion Containing Syzigium Aromaticum Clove Essential Oil At Various Concentration. *Maj Obat Tradis*. 2016 Apr 29;21(1):1-5.
- [11] Kuncari ES, Iskandarsyah I, Praptiwi P. Evaluasi, Uji Stabilitas Fisik Dan Sineresis Sediaan Gel Yang Mengandung Minoksidil, Apigenin Dan Perasan Herba Seledri (*Apium graveolens L.*). *Bul Penelit Kesehat*. 2014;42(4 Des):213-222.
- [12] Bachhav YG, Patravale VB. Formulation of meloxicam gel for topical application: In vitro and in vivo evaluation. *Acta Pharm Zagreb Croat*. 2010 Jun;60(2):153-163.
- [13] Berniyanti T, Mahmiyah E. Microbiological Studies on the Production of Antimicrobial Agent by Saponin Aloe vera Linn against *Streptococcus sanguinis*. *Res J Microbiol*. 2015;10(10):486-493.
- [14] Saraung V. Pengaruh Variasi Babis Karbopol Dan HPMC Pada Formulasi Gel Ekstrak Etanol Daun Tapak Kuda (*Ipomoea pes-caprae (L.) R. Br.* Dan Uji Aktivitas Antibakteri Terhadap *Staphylococcus aureus*. *PHARMACON*. 2018;7(3).
- [15] Singh V, Singh PK, Sharma P, Kumar Srivastava P, Mishra A. Formulation And Evaluation Of Topical Gel Of Acetofenac Containing Piperine. *Indo Am J Pharm Res*. 2013 Jul 31;3:5266-5280.
- [16] Bansal A, Singh S, Saleem MA, Imam S. Preparation and Evaluation of Valdecixib Emulgel Formulations. *Biomed Pharmacol J*. 2015 Jan 20;1(1):131-138.
- [17] Ulaen SPJ, Banne Y, Suatan RA. Pembuatan Salep Anti Jerawat Dari Ekstrak Rimpang Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza Roxb.*). *Jurnal Ilmiah Farmasi*. 2012. 3(2):45-49.
- [18] Husnaini, AlMuazham MF, Optimasi Parameter Fisik Viskositas, Daya Sebar dan Daya Lekat Pada Basis Natrium CMC dan Carbopol 940 Pada Gel Madu Dengan Metode Simplex Lattice Design. *Jurnal Ilmu Farmasi dan Farmasi Klinik*. 2017. 14(1):11-18.